N° 355

ÉTUDE

CHIMIQUE ET PHARMACEUTIQUE

DES

INSECTES VÉSICANTS

SYNTHÈSE

PRÉSENTÉE A L'ÉCOLE SUPÉRIEURE DE PHARMACIE DE MONTPELLIER

le 28 mars 1885

PAR

J. CARCANAGUE

Né à Mur-de-Barrez (Aveyron)

Pharmacien auxiliaire des Hôpitaux militaires
Interne des Hôpitaux de Montpellier
Chargé des fonctions de Préparateur de chimie à la Faculté de Médecine
Etudiant en médecine

Pour obtenir le grade de Pharmacien de 1re classe

MONTPELLIER
IMPRIMERIE CRISTIN, SERRE ET RICOME, RUE VIEILLE-INTENDANCE, 5
1885

École Supérieure de Pharmacie de Montpellier.

PROFESSEURS

MM. J. E DIACON (I. P.), DIRECTEUR *Chimie générale.*

J.-E. PLANCHON ✡ ✠✠ (. .) *Histoire naturelle des médicaments.* *Botanique.*

F. JEANJEAN (I. P.). . . . . *Chimie analytique et Toxicologie.*

L. SOUBEIRAN ✠✠✠✠. . . . . *Pharmacie.*

A. IMBERT. . . . . *Physique.*

COURS COMPLÉMENTAIRES

MM. MASSOL, chargé du cours. . . . . *Minéralogie.*

COURCHET, chargé du cours. . . *Matière médicale.*

GAY, chargé du cours. . . . . *Pharmacie chimique.*

B. CAUVY (I. P.), professeur honoraire

AGRÉGÉS

MM. TH. MALOSSE ✠.

G. MASSOL.

L. COURCHET.

F. GAY.

Secrétaire : F.-J. BLAISE

NOTA. — L'Ecole de pharmacie n'accepte la responsabilité d'aucune des opinions émises par les candidats, dans les Thèses ou Synthèses qui lui sont présentées.

A la Mémoire de mon Père

A MA MÈRE; A MES SŒURS

A MES TANTES; A MES PARENTS

A MES AMIS

J. CARCANAGUE.

A Monsieur le Docteur SOUBEIRAN

Professeur de Pharmacie à l'École supérieure de Montpellier

A Monsieur le Docteur VILLE

Professeur-Agrégé à la Faculté de médecine de Montpellier

J. CARCANAGUE.

Depuis Galien et Dioscoride, les insectes vésicants occupent un rang très élevé dans l'art de guérir. Malgré cette importance du reste justement méritée, il a fallu arriver jusqu'à nos jours, pour connaître d'une façon exacte, au point de vue entomologique, les phases des métamorphoses de plusieurs d'entr'eux, au point de vue chimique, leur véritable composition.

Des naturalistes distingués depuis Réaumur et De Geer, ont apporté à la science leurs hypothèses, mais nul n'avait encore pu suivre pas à pas leur développement. Cette gloire était réservée à M. Lichtenstein qui, après un travail à jamais mémorable, est parvenu au bout de vingt années de soins assidus, à dissiper ces doutes.

Du côté des chimistes, la tâche n'a pas été moins pénible; depuis plus de deux siècles les savants étaient à l'œuvre, et ce n'est guère qu'aux travaux, nous pourrions presque dire d'aujourd'hui, qu'on doit sur ces questions le jour qui les éclaire.

Il nous a paru par suite bon de condenser sous un petit volume des faits qui nous semblent présenter un intérêt incontestable, et à la recherche desquels nous avons apporté tout notre soin.

Sans avoir eu la prétention d'innover, nous avons cru faire un travail utile; puisse-t-il, en ce jour, être favorablement accueilli par l'indulgence de nos Juges?

L'idée première de cette étude nous a été du reste inspirée par notre sympathique Maître le Professeur Soubeiran. C'est de sa bienveillance que nous tenons les précieux renseignements que nous signalons, et ce serait manquer à notre devoir que d'oublier de l'en remercier.

Qu'il nous soit également permis de remercier publiquement le Professeur de la Faculté de Médecine, M. Ville, qui a bien voulu, en nous admettant dans son laboratoire de chimie, nous montrer une affection toute particulière dont nous conserverons longtemps l'agréable souvenir.

Qu'ils veuillent bien recevoir ici, tous deux, l'expression de notre profonde gratitude.

Le sujet que nous avons l'honneur de soumettre aujourd'hui à l'appréciation de nos Maîtres a pour titre: « Étude chimique et pharmaceutique des insectes vésicants.»

Il est divisé en quatre parties.

1° Dans la première nous traitons rapidement de l'histoire naturelle générale des insectes vésicants, nous les classons d'après Moquin-Tandon en quatre genres comprenant eux-mêmes diverses espèces; l'une d'elles, constituée par la

cantharide officinale, seule employée dans la Pharmacopée Française, occupe dans cette division la principale place.

2° La question chimique, traitant exclusivement de la cantharidine, principe commun aux insectes vésicants, vient ensuite. Dans cette partie plus complètement développée, nous considérons le principe actif des vésicants au point de vue de ses préparations diverses, de ses propriétés et de ses modifications physiques et chimiques, de sa recherche toxicologique, de son dosage.

3° La troisième partie est constituée par les manipulations pharmaceutiques ayant seulement pour base la cantharidine ; les autres préparations possédant, à notre avis, des inconvénients qui nous les font passer sous silence.

4° Enfin, nous reléguons dans une courte quatrième partie les principes chimiques secondaires et non vésicants, qui forment l'ensemble général mais non caractéristique des tissus des insectes qui font le sujet de notre étude.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41544306_0096

ÉTUDE CHIMIQUE ET PHARMACEUTIQUE

DES

INSECTES VÉSICANTS

PREMIÈRE PARTIE.

HISTOIRE NATURELLE.

Les insectes vésicants appartiennent à l'ordre des coléoptères hétéromères, de la famille des trachélides et de la tribu des cantharidiens. Ils comprennent treize genres, parmi lesquels neuf seulement sont constitués par des espèces épispastiques vésicantes à un degré variable.

Moquin-Tandon les divise :

Ailes
- membraneuses développées; élytres longs
  - antennes
    - filiformes — *Cantharide.*
    - claviformes
      - onze articles — *Mylabre.*
      - neuf articles — *Cérocome.*
- Nulles — *Méloë.*

Nous allons séparément étudier chacun de ces genres.

1° Genre Cantharides.

Les caractères actuels du genre cantharide sont: d'avoir le corps allongé, parallèle, convexe; la tête triangulaire échancrée à la base, inclinée; les antennes insérées près de la moitié du côté interne des yeux, grossissant avec l'extrémité. Mâchoires dépourvues de dents cornées, prothorax moins long que large dans son diamètre transversal, rétréci à la base, élytres un peu plus larges que le prothorax, presque d'uniforme largeur, très-flexibles, moins arrondies à l'angle sutural qu'à leur partie postéro-externe à convexité médiocre. Cuisses postérieures de la grosseur des autres. Eperons externes des jambes postérieures très épais, plus longs que l'interne cylindrique ou peu élargi vers l'extrémité obliquement tronquée, la troncature concave ou évasée en cornet; premier article des tarses intermédiaires moins long que les deux réunis, angles non dentés, simples. Les insectes composant ce genre ont de belles couleurs métalliques et parfois des bandes jaunes ou cuivreuses. Parmi eux se trouve la cantharide officinale.

1° Cantharide officinale.

Cantharide ordinaire, *Cantharis Vesicatoria* (Geoffroy). *Lytta vesicatoria* (Fabrierus). Mouche d'Espagne (Linné).

Le corps de cet insecte est allongé et presque cylindrique, il atteint une longueur de 14 à 23 millimètres, une largeur de 5 à 7 millimètres, il est d'un bleu vert, à reflets métalliques. Sa tête légèrement inclinée en bas, est cordiforme, séparée du corselet par un rétrécissement très marqué, elle

porte des antennes noires, filiformes, composées de onze articles dont le premier est renflé, le second très petit et annulaire, les autres allongés. La base de la tête est plus large que le corselet, dont le milieu est marqué par un sillon creux. Sa mâchoire a été tout spécialement étudiée par M. Beauregard. D'après Brullé, la mâchoire complète des coléoptères comprend, disposées en trois séries séparées, les pièces suivantes:

1° Série interne: l'intermaxillaire et le prémaxillaire;

2° Série intermédiaire: le sous-galéa et le galéa;

3° Série externe: le sous-maxillaire, le maxillaire et le palpigère avec son palpe.

Chez la cantharide officinale, le galéa, le sous-galéa, l'intermaxillaire et le prémaxillaire ne forment plus qu'une seule pièce bilobée, placée sur le bord interne du maxillaire triangulaire. Ses mandibules semblables entr'elles sont très robustes et cornées, mais dépourvues de dents cornées, l'échancrure est profonde, carrée et donne attache à un intermaxillaire réduit à une lame linguiforme et velue.

Ses palpes maxillaires sont composées de quatre articles : le premier court, les autres coniques et le dernier ovalaire plus gros et plus allongé.

Ses palpes labiaux sont composés de trois articles dont le second est plus long que le premier, le troisième court et tronqué, sa lèvre supérieure est cornée et échancrée, sa lèvre inférieure presque membraneuse.

Son prothorax présente une forme quadrangulaire, les élytres dont la longueur atteint celle de l'abdomen, sont flexibles, rugueux et offrent deux nervures longitudinales vers le bord interne; ses ailes membraneuses sont entièrement recouvertes par les élytres.

Son abdomen formé par une série d'anneaux, donne attache à ses pattes grêles à tarses terminés par une paire

de crochets velus à leur partie inférieure. Les deux premières paires de pattes offrent des tarses à cinq articles, ceux de la dernière en ont quatre seulement.

Son sang incolore mis en mouvement par un simple vaisseau dorsal, sa respiration trachéenne, son appareil digestif rudimentaire, son système nerveux formé d'une double série de ganglions unis, ne le différencient pas des autres insectes.

Le mâle se distingue de la femelle en ce qu'il n'a qu'un seul crochet aux pattes antérieures, au point de jonction de la jambe et du tarse et en outre parce qu'il a le tarse profondément échancré, de telle sorte que ce petit crochet mobile appliqué sur le tarse forme un anneau avec celui-ci, son dernier anneau ventral est profondément entaillé.

Chez la femelle, il y a constamment deux petits crochets mobiles aux pattes, sans échancrure tarsienne, son dernier anneau ventral est faiblement entaillé et son corps est généralement plus grand.

L'accouplement a lieu dès les premiers jours de chaleur de la fin mai, l'action dure environ quatre heures, le mâle affaibli tombe en laissant dans le vagin son pénis rompu.

La femelle, au moment de la ponte, cherche à l'aide de ses antennes une place convenable qu'elle creuse pour y enfouir quelques centaines d'œufs assez allongés blanchâtres et transparents. Quinze jours après, ceux-ci éclosent et donnent la larve hexapode décrite depuis longtemps sous le nom de triongulin, son corps allongé est composé de douze segments égaux plus la tête, d'une couleur noire, il a les deux derniers anneaux du thorax et le premier segment de l'abdomen blancs; les yeux et les mandibules arqués sont noirâtres; les antennes sont composées de trois articles: le premier presque arrondi, plus large que long, le deuxième en cône incliné et tronqué sur lequel s'implante le troisième

qui est étroit et le plus long de tous et terminé par un petit poil. Les mâchoires sont courtes, à palpes maxillaires, de trois articles à palpes labiaux bi-articulés ; le dernier segment abdominal muni de deux soies allongées.

Grâce à ses six pattes crochues, elle se fait transporter dans les ruches des abeilles où elle grandit et se développe, semblant ainsi cacher aux yeux des savants le secret de ses métamorphoses.

Telles étaient jusqu'en 1876, les connaissances que possédaient sur ce sujet les entomologistes, lorsque M. Lichtenstein vint enrichir la science de ses heureuses découvertes.

Après des efforts et des soins sans nombre, ce savant distingué parvint à conserver sous cloche ou dans des tubes, une de ces larves en lui donnant pour nourriture des estomacs d'abeilles à miel d'abord, puis des œufs et des jeunes larves des diverses espèces d'abeilles. Du cinquième au sixième jour, le triongulin change de peau ; il perd ses soies caudales et de couleur brune, il devient ver blanc hexapode. Les mâchoires acérées devenues obtuses délaissent la nourriture animale même entamée, il se met à manger le miel. Cinq jours après nouveau changement de peau avec accentuation des premières modifications ; les mâchoires deviennent encore plus larges, les yeux s'oblitèrent de plus en plus.

Après cinq autres jours, nouvelle mue. Les yeux ont disparu, les pattes et les mâchoires sont devenues brunes à l'extrémité et cornées.

A cette époque, l'humidité devient nécessaire, une éponge imbibée d'eau est placée au fond du tube, la larve s'y enfonce immédiatement.

Cinq jours après, la larve est devenue une pupe où se détachent quatre petits mamelons à la place où étaient jadis les pattes. La couleur est d'un blanc corné, elle est im-

mobile avec l'apparence d'une chrysalide. Cet état dure tout l'hiver et l'on dirait que la vie s'est tout-à-fait retirée de cette pupe inerte si, de temps en temps, sous l'influence de circonstances encore inconnues, elle ne faisait suinter de ses pores des gouttelettes d'un fluide transparent, hyalin qui restent plusieurs jours à la surface de son corps.

Le 15 avril, cette pupe brise son enveloppe et il apparaît de nouveau une larve blanche très ressemblante à la première, mais n'ayant plus les ongles et les mâchoires robustes. Elle s'agite lentement dans sa cellule, n'en sort pas, ne mange pas, de sorte qu'il est difficile de lui attribuer un rôle.

Le 30 avril, une nouvelle mue donne une nymphe rentrant dans les formes connues de toutes les nymphes de coléoptères, avec tous ses membres bien visibles quoique encore emmaillottés.

Blanche d'abord, cette nymphe prend assez vite une teinte foncée; le 19, la cantharide avec sa brillante cuirasse, paraît toute prête à faire son apparition au grand jour.

Après une évolution de près d'un an, l'insecte est devenu parfait.

Pour être entièrement satisfaite, la science demande encore à connaître comment vit l'insecte en pleine liberté. Qu'il nous soit permis d'espérer qu'encore une fois M. Lichtenstein l'éclairera bientôt de ses lumières. Nous savons bien qu'en 1882, M. Ricardo est parvenu à poursuivre les métamorphoses de ces larves jusqu'au nid des mellites, mais là, il a perdu toute trace, et l'obscurité reparaît.

Les cantharides se rencontrent dans les régions tempérées de l'Europe; elles sont en abondance dans la Valachie, l'Ukraine, la Sicile ; la France n'en fournit à la pharmacie qu'une proportion très restreinte.

Les cantharides vivent en essains; elles s'abattent en grand nombre sur quelques arbres de la famille des Jasminées pour lesquels elles manifestent une prédilection très marquée. C'est au mois de mai et de juin qu'on les trouve, surtout sur les troénes, les lilas et les frènes. On les trouve mais rarement, sur quelques plantes de la famille des Caprifoliacées et des Rosacées.

A ce genre appartiennent encore :

2° Cantharide pointillée

(*Lytta adspersa*) Klug. (*Epicauta adspersa*) Dejean.

Elle est d'un gris-cendré formé par de petites écailles pulvérulentes; par le frottement, celles-ci s'enlèvent et alors l'insecte devient noir. Elle vit aux environs de Montévidéo sur le ***Beta vulgaris***. D'après Courbon, qui a fait sur elle une étude spéciale, elle est très vésicante, beaucoup plus que notre cantharide officinale et de plus elle possède la propriété remarquable de ne jamais déterminer l'irritation des organes génito-urinaires.

3° Cantharide à points enfoncés.

(*Epicauta cavernosa*) Reiche.

Elle est jaune et ses élytres sont criblés de gros points noirs, luisants, irréguliers, enfoncés. Le dessous de son corps est couvert de poils jaunes, ses pattes sont roussâtres; elle vit sur des Ombilifères.

4° Cantharide veuve.

(*Lytta vidua*) Klug. (*Consima vidua*) Dejean.

C'est la plus grosse des trois et la moins vésicante; elle est noire et présente à l'extrémité de ses élytres un liséré blanchâtre. Elle vit sur des Légumineuses.

IIe Genre Mylabre.

Ce genre a les antennes renflées insensiblement en massue et plus longues que le corselet, le corps proportionnellement plus large que celui des cantharides; la tête plus petite, les élytres jaunes avec des bandes noires transversales.

L'appareil buccal présente, d'après Bauregard, des phénomènes caractéristiques: leurs mandibules sont dissemblables; tandis que la mandibule droite est pourvue d'une très forte dent à son bord interne au-dessous de l'extrémité du galéa, la mandibule gauche est énorme. L'échancrure du bord interne de la mandibule est très grande et non carrée comme l'ont prétendu, à tort, certains auteurs; elle figure plutôt une large entaille oblique d'arrière en avant et de dedans en dehors, qui donne à la mandibule un aspect tout particulier. Enfin, la molaire est armée de dents comme une râpe.

Ces caractères examinés par M. Beauregard suffisent pour distinguer les mylabres des autres insectes vésicants.

Les larves des mylabres sont généralement lourdes; au toucher, elles roulent leur tête et leur prothorax sous l'abdomen et restent immobiles.

D'après de Marsent, elles seraient des parasites d'hyménoptères et non d'orthoptères comme le pensent certains. MM. Ricardo et Gorriz élevant, dans des tubes ces mêmes larves, ont constaté que la plupart d'entre elles ne vivaient que 8 à 10 jours en les nourrissant des œufs et du miel de certains hyménoptères. Les œufs de fourmis semblent leur être plus appropriés et prolongent leurs jours.

Les espèces les plus employées sont:

1° Mylabre variable (*Myl. variabilis*). — Ses élytres sont marqués de bandes transversales entières non interrompues.

Il habite le midi de la France et la vallée de la Loire.

2° Mylabre de la chicorée. (*Myl. chicorii*). — Les élytres sont marqués par des bandes antérieures interrompues.

Il est originaire de la Chine.

3° Mylabre bleuatre. (*Myl. Cyanescens*). — Les élytres jeunes sont marqués par six taches ponctiformes disposées deux par deux.

Il est commun en Espagne et dans le Roussillon.

4° Mylabre du sida (*Myl. sidæ*). — Ses élytres sont brun-rougeâtre avec des bandes.

Il est surtout usité en Chine.

5° Mylabre indien (*Myl. indica.*) — Ses élytres jaunes présentent 5 points noirs.

Il est très employé à Pondichéry.

III° Genre Cérocome.

Dans ce genre, on ne connaît guère que le *Cerocomà schœfferii* (Fab.) Cet insecte est vert doré, pubescent, long de 10 à 15 millimètres. Sa tête et son corselet sont noirs, ses antennes et ses pattes jaunes. Ses élytres très flexibles et aussi longs que l'abdomen.

Il y a une absence complète d'échancrure au bord interne de la mandibule. De plus, ce bord est lisse et plus ou moins concave. L'intermaxillaire est lamelleux.

Il vit sur les Graminées, les Ombellifères et les Synanthérées.

IV° Genre Méloé.

Ce genre a les antennes moniliformes, non coudées, longues au moins comme la tête et le thorax réunis ; les élytres sont généralement plus courts que l'abdomen qui est presque toujours volumineux et renflé ; les ailes de la deuxième paire manquent. Les méloés sont généralement noirs, à reflets verts ou bleus. Dans leurs mâchoires, la ligne de démarcation n'est pas apparente ; leur molaire (sous-maxillaire) est lisse.

Les méloés pondent leurs œufs dans le sol ; il en sort une larve très agile, coriace, très allongée, jaune et très chitinisée. De chaque côté de sa tête triangulaire, elle porte une ocelle et une antenne triarticulée terminée par une soie. Les six pattes très écartées supportent trois griffes et l'abdomen est muni de quatre soies à l'extrémité (triongulin). A l'aide de ces ongles, elle s'accroche aux mellites et se fait transporter dans leur nid. Là, elle s'établit dans une cellule, en dévore l'œuf et se transforme en une deuxième larve qui flotte sur le miel dont elle se nourrit. Celle-ci est molle, charnue, aveugle, pourvue de mandibules fortes, tranchantes et de pattes courtes armées d'un ongle robuste capable de fouir. Après un certain temps, elle change de peau et devient immobile, c'est alors une pseudo-chrysalide à téguments cornés. De la pseudo-chrysalide sort une troisième larve peu différente de la deuxième, qui se transforme bientôt en une vraie nymphe de laquelle naît enfin l'insecte parfait.

Les espèces les mieux connues sont :

1° Méloé proscarabé (*M. proscarabeus*). — Il est noir bleuâtre avec des antennes renflées au milieu et ses élytres sont légèrement rugueux.

Il vit surtout en France.

2° Méloé varié (*M variegatus*).— Il est noir, vert-bronzé ; tête, corselet et élytres ponctués.

Il vit autour de Paris.

3° Méloé rugueux (*M. dagosus*). — Il est noir, à élytres rugueux.

Il vit dans le midi de la France.

4° Méloé de mai (*M. maialis*). — Il est noir avec l'abdomen garni de deux bandes transversales rouges; antennes bilobées au sommet.

Il vit dans la plupart des régions de la France.

Ces divers genres d'insectes possèdent tous cependant, à un degré variable, une certaine quantité de principe vésicant qui les fait employer avec plus ou moins de succès dans les pays où elles vivent naturellement.

En France, on n'admet comme officinale que l'espèce *cantharis vesicatoria*. C'est peut-être un tort, car elle est moins abondante que beaucoup d'autres et possède moins de cantharidine; généralement de 3 à 6 grammes par kilog., tandis que d'après Ferrer, certains mylabres contiendraient jusqu'à 12 grammes et plus par kilog. de cantharidine; c'est de ce principe éminemment vésicant que nous allons maintenant parler.

DEUXIÈME PARTIE.

CHIMIE

Cantharidine

En 1650, un médecin de Copenhague Alaïus Borrichius s'occupa le premier de l'analyse chimique des cantharides; après lui, Thouvenel en 1779 et Beaupoil 1803 publièrent des travaux qui commencèrent à jeter un plus grand jour sur cette importante question.

C'est néanmoins au professeur de l'école de Pharmacie Robiquet (1810) que revient tout l'honneur de la découverte du principe actif des insectes vésicants.

Après avoir fait bouillir dans l'eau distillée des cantharides légèrement contuses, il obtint une décoction d'un rouge brun rougissant la teinture de tournesol. Il traita ce décocté concentré par l'alcool, qui le divisa en deux parties bien distinctes; l'une noire et insoluble, l'autre jaune visqueuse et très soluble. La partie soluble dans l'alcool était seule vésicante. Ayant repris par l'éther la portion de l'extrait aqueux soluble dans l'alcool et après avoir agité pendant plusieurs heures dans un flacon bouché à l'éméri, il obtint après décantation et évaporation spontanée de petites plaques micacées salies par un liquide jaunâtre.

A ces cristaux purifiés par des lavages à l'alcool bouillant il donna le nom de cantharidine.

Ce corps est le seul élément vésicant des cantharides; sa localisation a demandé de nombreuses recherches.

Sans remonter aux temps de Galien et de Dioscoride qui avaient sur ce point des idées tout à fait fausses, il nous semble bon de signaler rapidement la série d'efforts infructueux tentés, même jusqu'à ces derniers temps, par des hommes d'un grand mérite, pour arriver à la découverte de son exacte situation.

Tout d'abord attribué par Lémery, aux poils qui recouvrent la surface du coléoptère, le principe vésicant fut ensuite considéré par Latreille, Cloquet comme formé par un sel volatil occupant indistinctement toutes les parties des cantharides.

Farines en 1826, Courbon 1855, prétendirent que les parties dures et cornées de l'insecte en étaient absolument privées.

Berthoud en 1856, présenta et soutint devant l'école de Pharmacie de Paris des opinions tout à fait contraires.

Ferrer 1859, après avoir expérimenté séparément sur les pattes, sur la tête, sur les élytres, sur les ailes, sur le thorax et sur l'abdomen, conclut que le principe vésicant se trouve indistinctement, mais non uniformément, répandu dans toutes les parties du corps.

Fumouze et Lissoude démontrèrent qu'il se trouve en plus grande quantité dans les parties molles.

Dufour constatant la présence de deux canaux biliaires de plus chez les insectes vésicants, crut pouvoir attribuer à ces organes la sécrétion de la cantharidine.

Enfin, dans un travail publié le 15 février 1885, M. Beauregard a fait connaître d'une façon très précise le siège de l'élément vésicant chez les cantharides.

Il conclut de ses minutieuses expériences faites en disséquant soigneusement sur des animaux frais, l'organe qu'il veut soumettre à l'expérience, que les parties dures dépourvues des tissus mous qui y adhèrent sont complètement

inactives; que le sang est vésicant mais à des degrés très variables.

Que surtout l'appareil génital doit être considéré comme le siège principal de l'agent vésicant.

Chez l'insecte mâle, les testicules ne sont pas vésicants; des trois glandes séminales, qui constituent une partie de leur appareil, une seule est active, c'est celle qui se présente sous forme d'une paire de longs tubes terminés par un renflement en massue. L'activité de ces glandes est telle, qu'en moins de sept heures leur sécrétion placée sur l'avant-bras y produit une vésication des plus énergiques. Les canaux déférents ne lui ont pas donné de résultats constants.

Chez l'insecte femelle, toutes les parties de l'appareil générateur sont actives.

La poche copulative, les œufs considérés avant et après la ponte sont fortement épispastiques.

La présence, et la localisation du principe vésicant ainsi déterminées, il serait peut-être plus avantageux de n'employer dans sa préparation que les organes qui en contiennent une forte proportion; de cette façon on éliminerait un grand nombre de matières qui gênent ensuite dans la purification du produit.

Jusqu'à aujourd'hui, tous les procédés connus font obtenir la cantharidine, en traitant par des dissolvants divers, toutes les parties de la cantharide.

Préparation.— Le procédé de Robiquet que j'ai mentionné plus haut, est rarement employé. Depuis, plusieurs chimistes se basant sur de nouvelles propriétés de la cantharidine, ont créé tour à tour des procédés quelque peu différents qui portent encore leur nom. Il serait trop long de les énumérer dans tous leurs détails, la plupart du reste défectueux sont entièrement abandonnés et ne servent aujourd'hui en

les citant qu'à rendre hommage à la mémoire des savants qui ont concouru à la perfection de cet utile produit.

Nous nous bornerons donc à décrire rapidement leurs méthodes, nous réservant le soin de détailler ensuite celles qui sont actuellement plus employées.

La cantharidine peut s'obtenir : en traitant des cantharides pulvérisées au mortier, ou brisées au moulin (procédé Fumouze), par le chloroforme, par l'alcool (ancien codex), trois ou quatre macérations de 24 heures ou lixiviation (P. Lissonde) suffisent pour enlever toute la partie active. Les teintures réunies et le chloroforme évaporé, il reste un résidu vert foncé tenant en suspension des cristaux de cantharidine. On exprime le tout entre des feuilles de papier Joseph (P. Procter) qui absorbe les matières étrangères et laissent la cantharidine à peu près sèche. Pour l'obtenir complètement pure, il suffit de la redissoudre dans l'alcool à 90° bouillant auquel on ajoute du charbon animal qui la décolore (Thierry).

Montreux, de Paris, dans un travail qui remonte en 1854, a fait connaître le premier l'insolubilité presque entière de la cantharidine dans le sulfure de carbone ; se fondant sur l'idée que toute la cantharidine existe à l'état de liberté dans l'insecte, il a prescrit l'emploi exclusif du chloroforme qui dissolvant seulement la cantharidine, n'atteint nullement les cantharidates. Nous empruntons au livre de M. Soubeiran la description détaillée de ce procédé ingénieux.

On introduit dans l'allonge d'un appareil extracteur à distillation continue un tampon de coton et par dessus une couche de sable fin lavé de 10 à 15 millimètres. Les cantharides étant réduites en poudre fine, on les verse sur la couche de sable et l'on tasse la poudre en frappant légèrement sur une table le bec de l'allonge. A la surface de la poudre de cantharides on dispose un disque mince de coton cardé, puis au-dessus de celui-ci une rondelle de papier à filtrer.

On verse dans le ballon inférieur de l'appareil quelques centimètres cubes de chloroforme. On adapte le ballon à l'allonge et on le réunit par le tube latéral au ballon supérieur que l'on a également fixé sur l'allonge. On chauffe l'appareil au moyen d'un bain-marie à eau. Lorsque la température est assez élevée pour que les vapeurs arrivent dans le ballon supérieur, on verse par le col de celui-ci une quantité suffisante de chloroforme et l'on dispose le tube de sûreté. On laisse la distillation continuer jusqu'à ce que la liqueur passe décolorée (3 heures au moins sont nécessaires) ; on retire alors l'appareil de dessus le bain-marie. On enlève le tube de sûreté, on verse dans l'appareil quelques centimètres cubes de chloroforme et l'on démonte immédiatement le tube latéral et le ballon supérieur. Lorsque les dernières parties de chloroforme ont disparu sous la rondelle de papier, on verse de l'eau dans l'allonge pour déplacer la liqueur chloroformique. On place sous l'appareil une capsule et l'on sépare le ballon inférieur de l'allonge. Le contenu de ce ballon est versé dans la capsule.

Le ballon est de nouveau adapté à l'allonge, afin de recevoir la solution qui s'écoule. On lave alors le ballon avec du chloroforme qui dissout les cristaux de cantharidine adhérents à ses parois ; ce liquide est ajouté à la liqueur contenue dans la capsule. Le mélange ainsi obtenu est évaporé jusqu'à disparition complète de l'odeur de chloroforme; la température ne doit pas dépasser 60 degrés.

Lorsque la capsule est refroidie, on verse sur le résidu 60 centimètres cubes de sulfure de carbone et l'on verse la matière délayée sur un filtre double formé de deux papiers de poids égal. On lave la capsule et le filtre au moyen du sulfure de carbone que l'on projette au moyen d'un tube effilé d'un flacon de lavage ordinaire. Lorsque le lavage est terminé, on fait sécher les filtres sous une cloche en présence

de l'acide sulfurique. La différence entre le poids du filtre contenant la cantharidine et celui du filtre vide, donne le poids de la cantharidine libre renfermée dans la poudre de cantharides.

Le résidu de cette opération contenant des cantharidates est encore vésicant.

D'après ses essais, Montreux conclut que 40 grammes de poudre de cantharides doivent en moyenne donner 0,20 centigr. de cantharidine libre.

Voici dans tous ses détails le procédé que Galippe a fait connaître en 1876 :

La solubilité de la cantharidine dans l'éther acétique est, dit-il, un fait connu ; toutefois, autant que nous avons pu nous en assurer par nos recherches, on n'avait pas étudié jusqu'ici dans quelles proportions cette solution pouvait se faire, et moins encore reconnu que la cantharidine se dissout aussi bien, sinon mieux dans l'éther acétique que dans le chloroforme.

Ce dernier corps dissout à 18° 1 gr. 20 centigr. de cantharidine p. 100. Dans les mêmes conditions, l'éther acétique en dissout 1 gr. 26 centigr. et la solubilité augmente avec la température.

Nous fondant sur ce fait, nous avons essayé de préparer la cantharidine à l'aide de l'éther acétique. Ce moyen présente divers avantages : le dissolvant employé est d'un prix moitié moins élevé que le chloroforme ; le produit obtenu, plus facile à purifier, est plus beau.

La densité du chloroforme est 1,48 ; celle de l'éther acétique 0,9105 ; grâce à cette différence, la quantité d'éther acétique est suffisante pour qu'on puisse en recouvrir plusieurs fois la poudre de cantharides, chose impossible à réaliser avec le chloroforme.

Les proportions généralement adoptées par les auteurs

sont deux parties en poids de chloroforme pour une partie de poudre de cantharides.

Par l'usage de l'éther acétique, la quantité de véhicule diminue notablement et il y a moins de matières étrangères dissoutes.

Galippe s'est servi de l'appareil à déplacement ordinaire ou de celui de Guibourt. La poudre de cantharides pulvérisée très finement, est modérément tassée dans l'appareil, et recouverte graduellement d'éther acétique jusqu'à ce que la masse tout entière en soit imbibée, et qu'il se forme une légère couche liquide à la surface. On laisse macérer ainsi pendant 24 heures, on ouvre ensuite le robinet inférieur qui donne passage à l'éther acétique très chargé de cantharidine et de matière verte. Le robinet est alors fermé et la poudre dans les mêmes conditions est de nouveau traitée par une nouvelle quantité d'éther acétique jusqu'à ce que celui-ci passe à peine coloré. Une température de 35° semble favoriser la dissolution et évite ainsi l'emploi peut-être trop fréquent de l'éther.

Les liquides chargés de cantharidine et de matières vertes sont réunis et soumis à la distillation pour recueillir l'éther, qui peut servir à de nouvelles opérations.

Le produit abandonné par l'évaporation est formé de cristaux en suspension dans la matière grasse verte. On laisse déposer longtemps et l'on décante. La cantharidine se trouve au fond du vase ; on l'étend en couche sur du papier à filtrer qui absorbe grossièrement la matière grasse. On achève de la purifier par des lavages au sulfure de carbone, et par des cristallisations répétées dans l'éther acétique mélangé de noir animal.

Un procédé simple qui permet d'obtenir rapidement de la cantharidine pure, est de traiter par un acide, un cantha-

ridate soluble ; dans cette réaction chimique, l'alcaloïde est précipité.

Le procédé de Boivaux et Léger qui sert aujourd'hui pour la préparation en grand de l'alcaloïde, consiste à traiter par exemple 500 gr. de poudre de cantharides par 2,000 gr. de benzine bouillante dans un appareil à déplacement ordinaire. La liqueur concentrée par distillation jusqu'à un volume de 80 cent. cubes, laisse cristalliser la cantharidine. Les cristaux du premier jet sont souillés d'une huile verte dont on se débarrasse par le sulfure de carbone.

Dietrich (1880) conseille de faire digérer pendant cinq heures, puis bouillir à petit feu pendant 15 minutes, 1,000 gr. de cantharides finement pulvérisées, 50 gr. de potasse et 6,000 gr. d'eau. Le liquide refroidi est filtré et exprimé et le résidu est traité comme ci-dessus en ajoutant seulement 20 gr. de potasse. Le liquide filtré est placé dans trois dialyseurs d'environ 0,60 de diamètre suspendus dans des bassines en fer émaillé, on l'y abandonne pendant cinq à six jours. On remplace à mesure l'eau qui s'évapore. Après avoir neutralisé par l'acide sulfurique dilué, le liquide dialysé, on y ajoute du charbon en poudre, le tout est évaporé à siccité, le résidu est mêlé à du carbonate de baryum et porté à l'ébullition avec l'éther acétique. Le liquide éthéré est distillé ; la cantharidine qui reste est lavée à l'alcool et on fait cristalliser. L'auteur de ce procédé, qui est anglais, a obtenu de magnifiques cristaux et un rendement considérable (Ph. Zeitschr, mars 1880).

Propriétés physiques — Pure, la cantharidine se présente à nos yeux sous la forme de petites tables rhomboïdales blanches et inodores ; âcre au goût, elle est sans action sur le papier de tournesol. Difficilement soluble dans l'eau qui en dissout cependant à 18° 0,026/100 ; dans le sulfure de

carbone qui en dissout 0,06/100, est très soluble dans le chloroforme et l'éther, l'alcool la dissout mieux à chaud qu'à froid. Les huiles fixes et volatiles la dissolvent à chaud ; l'huile de ricin en particulier la dissout très bien. Elle est surtout très soluble dans la matière grasse des cantharides. L'acide sulfurique la dissout sans l'altérer et l'eau la précipite de cette solution. L'acide acétique cristallisé la dissout lentement à froid, mieux à chaud; l'eau la précipite de cette solution ; très soluble dans l'acide formique, presque insoluble dans les métaux alcalins en solution faible, elle devient facilement soluble dans les solutions concentrées. Soluble dans la glycérine, sa solution n'est plus vésicante.

La cantharidine soumise en présence de l'eau à l'action de la chaleur n'est pas entraînée par les vapeurs aqueuses ; ce fait explique comment cette substance a échappé si longtemps à l'investigation des anciens chimistes qui recherchaient le principe actif des cantharides au moyen des procédés de distillation en faveur à cette époque. Rennard prétend néanmoins que l'eau distillée avec les cantharides exerce une action vésicante et que la cantharidine est entraînée par la vapeur d'eau (Soubeiran).

Facilement inflammable, elle brûle avec une flamme bleue fuligineuse, sans laisser de résidu. Elle fond à 218° (Piccard) et se sublime en aiguilles très volatiles ; elle peut se dissiper complètement à la température ordinaire à la manière du camphre (Soubeiran).

D'après Lissonde, la cantharidine pure n'exerce aucune action sur la lumière polarisée.

Propriétés chimiques. — La formule chimique de la cantharidine, après avoir été vivement et depuis longtemps discutée par divers auteurs qui la croyaient même azotée (Liebig, Lissonde, Plisson, Henry), nous paraît aujourd'hui

entièrement connue grâce aux travaux de Krafft, qui en déterminant sa densité de vapeur (6,44), a définitivement tranché cette importante question. C'est en effet, en se basant sur cette dernière propriété chimique, que Piccard a enfin assigné à l'alcaloïde une dernière formule $C^{10}H^{12}O^4$. Et d'abord, au point de vue chimique, est-ce bien un alcaloïde ? nous croyons cette dénomination mal appropriée. La cantharidine, homologue de l'acide pyruvique (Berthelot), ne possédant pas les propriétés habituelles des alcaloïdes, fixant deux molécules d'eau et se comportant alors comme un acide bibasique, doit plutôt être considérée comme l'anhydride d'un acide cantharique formant dans les tissus même de l'insecte des sels très vésicants.

Cet acide, il est vrai, n'a encore pu être isolé; on connaît mieux ses combinaisons. Lorsqu'on traite un cantharidate par un acide quelconque, il se précipite non pas l'acide cantharidique, mais son anhydride, la cantharidine.

D'après ses combinaisons, on peut lui attribuer la formule

$$C^{10}H^{14}O^6 \begin{matrix} H \\ H \end{matrix}$$

Dans laquelle les deux atomes d'hydrogène peuvent être remplacés par deux atomes d'un métal monovalent ou un atome d'un corps bivalent.

En considérant cette formule, il semblerait naturel qu'il existât deux espèces de sels:

1° Le cantharidate neutre ; 2° le cantharidate acide. Dragendorff n'ayant pu obtenir que des sels neutres, n'admet que l'existence du premier.

Certains auteurs traitant un cantharidate alcalin par l'iodure de cadmium, ont cru avoir obtenu deux sels différents.

1° *Cantharidate de potassium* $C^{10}H^{14}O^6K^2 + H^2O$. — On

prépare ce sel en chauffant pendant plusieurs heures 1 gr. de cantharidine: 0,5735 d'hydrate de potasse pur fondu, et 80 c.c. d'eau dans un bain-marie d'eau bouillante. L'opération est continuée jusqu'à complète dissolution de la cantharidine, ce qui exige trois ou quatre heures. La substitution de l'alcool à l'eau n'a pas donné à Dragendorff des résultats avantageux. Ce véhicule semblait permettre l'emploi d'une plus grande proportion d'alcali et hâter la réaction, mais il se forme alors aisément du carbonate de potassium extrêmement peu soluble dans l'alcool et le cantharidate récemment produit est peu soluble dans l'alcool.

La solution aqueuse de cantharidate de potassium évaporée laisse un résidu salin de cristaux rayonnés ayant l'éclat de la perle, solubles dans 25 parties d'eau froide et 12 parties d'eau bouillante. Peu soluble dans l'alcool, l'éther et le chloroforme, le cantharidate de potasse possède une réaction alcaline; chauffé au-delà de 100°, il subit par l'évaporation de la cantharidine une perte très sensible à la balance.

L'action vésicante du cantharidate de potassium est des plus énergiques : 0 gr. 00034 de ce sel en solution dans une quantité d'eau 100 fois plus grande appliquée sur la peau au moyen d'un linge d'un centimètre carré de surface, produit une vésication très forte. 0 gr. 00017 dissous dans 200 fois le même poids d'eau, déterminent sur une même surface une vésication à peu près semblable à celle que donne l'emplâtre vésicatoire. 0 gr. 00011 dissous dans 300 fois le poids d'eau produisent sur une égale surface quelques petites vésicules. 0 gr. 00088 dissous dans 400 fois ce poids d'eau produisent sur la même surface une forte rougeur sans phlyctènes. 0 gr. 00006 dissous dans 500 fois ce poids d'eau ne produisent plus sur la peau qu'une faible rougeur (Masing et Bluhm).

2° *Cantharidate de sodium* $C^{10}H^{14}O^6Na^2 + H^2O$. — Préparé comme le précédent, il cristallise plus difficilement.

3° *Cantharidate du lithium* $C^{10}H^{14}O^6Li^2 + H^2O$. — Préparé comme les précédents, il ressemble au sel de potassium, mais il est moins soluble.

4° *Cantharidate d'ammonium* $C^{10}H^{14}O^6(AzH^4)^2 + H^2O$. — Ce sel se prépare en dissolvant de la cantharidine dans un excès d'ammoniaque vers 40°. Il cristallise en aiguilles soyeuses par refroidissement et perd son ammoniaque vers 100°. Il est très vésicant.

5° *Cantharidate de baryum* $C^{10}H^{14}O^6Ba + H^2O$. — On l'obtient par double décomposition; très peu soluble dans l'eau.

6° *Cantharidate de magnésium* $C^{10}H^{14}O^6Mg + 4H^2O$. — On chauffe pendant plusieurs heures 1 gr. de cantharidine avec 0,25 de magnésie et 35 c. c. d'eau; la solution abandonne par évaporation le sel en longues aiguilles plus solubles à froid qu'à chaud; insoluble dans l'éther et le chloroforme.

La solution aqueuse a une réaction alcaline et une action vésicante énergique. Quand l'on chauffe le cantharidate de magnésium avec un peu d'huile, le mélange a une action vésicante. Ce sel se conserve bien à l'air, l'acide carbonique ne le décompose pas. Les carbonates alcalins en précipitent du carbonate de magnésium et donnent un cantharidate alcalin. Le sulfate de cuivre donne du sulfate de magnésium et un précipité cristallin verdâtre de cantharidate de cuivre.

Massing et Dragendorff ont préparé et analysé un grand nombre d'autres cantharidates: ceux de glucinium, d'alumi-

nium, de cobalt, de plomb, d'argent, de mercure, etc., ils les ont généralement obtenus par double décomposition.

Ces combinaisons sont à peu près insolubles dans l'eau; quelques-unes cristallisent, d'autres sont instables, elles sont insolubles dans le chloroforme, seul le cantharidate de chrome fait exception (Galippe).

Le dialyseur sert aujourd'hui à la préparation ou à la purification de plusieurs d'entre eux (Dieterich).

MODIFICATIONS CHIMIQUES DE LA CANTHARIDINE.

I.—Si on traite la cantharidine par l'acide iodhydrique d'une densité de 1,9, l'alcaloïde est transformé à 100° : 1° en cantharidine bi-iodée; 2° en un corps isomère l'acide cantharique (Wurtz).

1° *Cantharidine bi-iodée* $C^{10}H^{12}I^2O^3$. — Ce corps dont la formule ci-dessus explique la formation $C^{10}H^{12}O^4 + 2IH = C^{10}H^{12}I^2O^3 + H^2O$ se dépose de ses solutions alcooliques en fines aiguilles, la benzine et le chloroforme donnent de gros prismes anorthiques fusibles à 131° La cantharidine bi-iodée est complètement insoluble dans les lessives alcalines froides.

Sous l'influence de la potasse bouillante et concentrée, la cantharidine bi-iodée se dédouble en iode, acide carbonique et cantharène pur (Piccard 1879).

2° *Acide cantharique* $C^{10}H^{12}O^4$. — Après avoir chauffé pendant huit heures à 100° en vase clos la cantharidine avec IH concentré, on évapore à sec au bain-marie le produit de la réaction pour chasser l'hydracide en excès; on obtient un résidu formé d'acide cantharique et de cantharidine non

attaquée ; on sépare cette dernière en reprenant par l'ammoniaque qui ne le dissout pas. La liqueur ammoniacale acidulée par HCl abandonne une huile qui cristallise lentement. Pour la purifier, on enlève l'iode en excès par le nitrate d'argent, on dessèche, on supprime quelques matières étrangères par des lavages à la benzine, on décolore par le noir animal et par le sulfure de plomb, on obtient alors un produit dont la quantité atteint la moitié de la cantharidine employée (Piccard).

L'acide cantharique est un acide monobasique énergique. Par l'évaporation lente de ses solutions aqueuses, il cristallise en prismes orthorhombiques anhydres. Insoluble dans la benzine et l'éther, il est très soluble dans l'alcool. Soluble dans 120 parties d'eau froide et 12 parties d'eau chaude. Il fond à 278° et se décompose vers 400° en donnant du cantharène C^8H^{12} et du xylène C^8H^{10}. Distillé avec de la chaux ou à l'état de sel de baryum, il donne ces mêmes produits en même temps qu'un peu d'acide butyrique et xylique qui restent unis aux bases terreuses. Il n'a aucune action sur la peau.

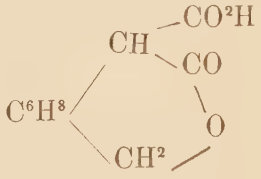
Acide monobasique énergique, l'acide cantharique se combine facilement aux bases pour former des sels qni ne sont pas vésicants.

1° Cantharate de potassium $C^{10}H^{11}O^4K$. — Si l'on mélange des solutions alcooliques de potasse et d'acide cantharique, on obtient ce sel cristallisé en aiguilles. Il est très soluble.

2° Cantharate de cuivre $(C^{10}H^{11}O^4)^2Cn$. — Ce sel sous la forme de petites aiguilles bleues se forme par le mélange de solutions de chlorure cuivrique et de cantharate de sodium. Ce dernier sel se prépare comme celui de potassium.

3° *Cantharate d'Ethyle* ($C^{10}H^{11}O^4$) (C^2H^5). — L'iodure d'éthyle réagit sur le cantharate de sodium ; il se forme un liquide bouillant vers 300° sans altération, dont l'analyse n'a pas été faite (Piccard).

Piccard attribue à l'acide cantharique la formule



Les chaînes latérales de l'hydrobenzine occupant les positions Ortho.

L'acide cantharique est vraisemblablement un acide éther dérivé par déshydratation d'un acide bibasique et monoalcoolique jusqu'ici non préparé d'acide diacantharique $C^{10}H^{14}O^5$.

$$C^{10}H^{14}O^5 - H^2O = C^{10}H^{12}O^4.$$ (Jungfleist)

4° *Cantharène* C^8H^{12}. — C'est un hydro-carbure qui, par l'ensemble de ses propriétés se comporte comme un homologue supérieur des térébènes dont il diffère cependant en ce que au lieu d'appartenir à la série Para comme ces derniers, il fait partie de la série Ortho. C'est un dihydroxylène. (Wurtz).

Le cantharène se prépare par la distillation sèche de l'acide cantharique ou mieux des cantharates terreux ; dans ces circonstances, il est toujours accompagné d'un peu d'orthoxylène.

On ne l'obtient rigoureusement pur que par l'action de la potasse sur la cantharidine bi-iodée.

Le cantharène rectifié sur du potassium bout à 134°, son

odeur est térébique et camphrée. Il possède à un haut degré la propriété d'absorber l'oxygène.

Un volume d'hydrocarbure dissout 150 volumes de ce gaz, soit 17 % en poids. Les solutions éthérées de cantharène absorbent le gaz chlorhydrique en devenant brunes ; après l'évaporation de l'éther, il reste une huile ayant l'odeur du camphre. Quelle que soit la méthode qui ait servi à préparer le cantharène, il fournit constamment par oxydation de l'acide orthotolnique $C^8H^8O^2$.

II. — Tandis que les cantharides bien desséchées conservent longtemps leur pouvoir vésicant, les cantharides humides perdent le leur assez rapidement ; Wolff a observé que les cantharides anciennes dégagent de l'ammoniaque quand on les chauffe avec une solution de potasse et attribue à cet ammoniaque un rôle important dans les transformations naturelles de la cantharidine.

Le même auteur, expérimentant sur la cantharide de Buenos-Ayres, a obtenu par l'éther et le chloroforme un corps vésicant de forme cristalline qui semble être une modification de la cantharidine.

Ces cristaux se dissolvent dans environ 6600 parties d'eau froide ; ils sont plus solubles dans l'eau chaude et se déposent pendant le refroidissement. Ils sont solubles dans 680 parties d'alcool, dans 590 parties d'éther, dans 60 parties de chloroforme.

L'acide chlorhydrique paraît sans action sur ce premier produit ; il se dissout surtout à chaud dans l'acide sulfurique et dans l'acide azotique, mais il semble s'y décomposer, car l'eau ne le sépare pas de sa dissolution sulfurique comme elle le fait pour la solution sulfurique de la cantharidine.

A la température ordinaire, la poudre de ces cristaux se dissout dans la potasse caustique ou l'ammoniaque et l'addi-

tion d'un acide en précipite la même substance inaltérée. Si l'on abandonne la solution ammoniacale dans un milieu modérément chaud, le résidu liquide rougit la teinture de tournesol. Si l'on concentre la solution ammoniacale, elle donne des cristaux dont l'ammoniaque est un élément, et qui perdent de l'ammoniaque si on les dessèche; alors le résidu devient peu soluble dans l'eau froide. Ce résidu sec, blanc, cristallin, paraît insoluble dans l'eau froide, mais il se dissout aisément dans l'eau bouillante ; sa solution rougit le papier de tournesol et dépose en se refroidissant des aiguilles cristallines que la dessiccation ne modifie pas, et qui constituent une seconde modification azotée de la cantharidine, dont la composition n'est pas encore déterminée.

Cette seconde combinaison est vésicante. Elle est à peine insoluble dans l'eau, plus dans l'eau bouillante, peu soluble même à chaud dans l'alcool, l'éther et le chloroforme. L'éther acétique la dissout facilement et laisse de la cantharidine en s'évaporant. L'acide sulfurique concentré dissout facilement cette combinaison et l'eau ne la précipite pas. L'acide chlorhydrique et l'acide azotique se comportent comme l'acide sulfurique, il semble qu'il y ait là une combinaison particulière.

Cette seconde combinaison est assez soluble dans l'ammoniaque, les acides en séparent les aiguilles cristallines ; vient-on à abandonner sa solution ammoniacale à une lente évaporation, elle dépose une combinaison cristallisée qui contient de l'ammoniaque ; vient-on à dessécher à siccité cette combinaison, elle perd de l'ammoniaque. La solution de potasse caustique dissout également la seconde combinaison et les acides en précipitent comme de la solution ammoniacale, la substance indécomposée. Si l'on dessèche la solution potassique, elle perd de l'ammoniaque et la deuxième combinaison se transforme partiellement en la première.

La seconde combinaison paraît ne subir aucun changement de composition quand on la fond ou quand on la sublime.

Si l'on ajoute à une solution de cantharidine dans la potasse caustique, une solution d'un sel de zinc jusqu'à ce qu'il ne se forme plus de précipité, puis de l'ammoniaque en quantité suffisante pour dissoudre le précipité et finalement un excès d'acide, on sépare la première combinaison sous la forme d'un précipité blanc, grenu et cristallin. A la place des sels de zinc, on peut mettre ceux de cuivre et de magnésie et fort probablement d'autres sels métalliques qui se comportent de même vis-à-vis de l'ammoniaque.

L'auteur pense que les sels de magnésie que l'insecte contient dans une assez grande proportion, jouent un rôle important dans la transformation de la cantharidine dans le corps même de l'insecte en la première combinaison; l'humidité venant à ajouter son action, la seconde combinaison se formerait avec dégagement d'ammoniaque.

TOXICOLOGIE.

C'est par la cantharidine que les cantharides sont toxiques. Leurs propriétés aphrodisiaques et abortives, si connues des criminels et des débauchés de l'antiquité, servent encore de nos jours à de nombreux empoisonnements.

L'intoxication peut être:

1° Le résultat d'un fait pour ainsi dire volontaire, et dans ce cas, les victimes les plus ordinaires sont: des libertins épuisés, des vieillards impuissants qui loin d'avoir trouvé dans des prétendus philtres amoureux, les plaisirs nombreux et durables qu'ils y cherchaient, n'ont le plus souvent trouvé que tourments, douleurs, tortures, angoisses inexprimables,

terminés par une mort horrible, où l'organe intéressé, ulcéré et gangrené se détache fininalement en lambeaux hideux.

2° La conséquence d'une erreur ou d'un accident occasionné par exemple par l'application inconsidérée d'emplâtres vésicants, de pommades ou de frictions ayant pour base les cantharides, qui par leur intensité ou leur trop longue durée, ont de beaucoup dépassé l'effet qu'on voulait tout d'abord obtenir.

Quelle que soit la façon dont le poison a pénétré dans l'organisme, c'est toujours par l'excès de cantharidine qu'arrive l'intoxication.

Nous nous permettrons de passer sous silence les effets physiologiques, les lésions anatomiques que produit dans l'économie le passage de cet élément toxique classé parmi les poisons névrosthéniques.

Ces phénomènes qui n'appartiennent pas du reste à notre ressort, sont parfois contestés et ne peuvent la plus part du temps, qu'imparfaitement éclairer le chimiste dans une expertise médico-légale. Pour celui-ci, la meilleure des preuves à fournir dans le cas d'un empoisonnement de ce genre, est de découvrir et de montrer la cantharidine.

Pour faciliter sa recherche, nous considérons deux cas généraux :

1° Les cantharides entières ou pulvérisées sont directement introduites dans l'appareil digestif.

Dans ce cas, à l'aide d'instruments d'optique on recherche, dans les matières vomies, rendues par les selles, ou dans les plis de l'appareil digestif, du reste la plupart du temps fortement ulcéré, la présence des débris des élytres de l'insecte ; et voici à ce sujet les précautions utiles qu'indique le Dr Poumet.

Après avoir détaché et forcé le tube intestinal, on l'insuffle et on le suspend verticalement en attachant un poids à la

partie inférieure pour effacer les plis de l'intestin. Quand il est bien desséché, on le coupe et l'on dépose les fragments sur des plaques de verre que l'on soumet à un examen attentif. Même deux cent dix jours après l'inhumation du cadavre, on peut aisément retrouver sur les parois de l'organe des paillettes d'un vert mordoré formées par des débris d'élytres de cantharides.

Cette première analyse, incomplète il est vrai, car les cantharides ne sont pas les seuls insectes à élytres colorés, doit être toujours suivie de la recherche de la cantharidine. La cétoine dorée, le crabe doré par exemple ont des débris semblables, mais ils ne produisent pas d'irritation sur la muqueuse.

2° Le principe toxique des cantharides a pénétré seul dans l'organisme.

La cantharidine grâce à son peu de solubilité ne passe pas tout de suite dans la circulation ; d'après Galippe, on doit surtout la rechercher :

1° Dans les matières vomies et déféquées ;
2° Dans le liquide stomacal ;
3° Dans le liquide intestinal ;
4° Dans l'urine ;
5° Dans le foie ;
6° Dans les reins.

Jadis Taylor traitait ces matières par l'éther, faisait à chaud un extrait éthéré et essayait ses propriétés vésicantes. Ce procédé n'est pas susceptible d'une grande précision et de plus il a l'inconvénient de faire perdre une partie de la cantharidine.

Th. et A. Husemann dessèchent les matières organiques, les triturent et les épuisent par l'alcool éthéré. Ce liquide concentré à un petit volume est évaporé à siccité avec la magnésie ; l'éther extrait la cantharidine de ce résidu.

Examinant le cas particulier où la cantharidine est renfermée dans des corps gras, Dragendorff dit: lorsqu'on traite le produit de la saponification par de l'acide sulfurique, les acides gras se séparent, et le liquide renferme en solution de la cantharidine; mieux vaudrait peut-être décomposer la solution alcoolique de savon par de l'eau acidulée; les acides gras se séparent également mais n'entraîneraient que peu ou point de cantharidine.

Sur ce principe, Dragendorff propose plusieurs procédés:

1° Les matières suspectes sont après trituration converties en une bouillie homogène par l'addition d'eau; on évapore à siccité après y avoir ajouté de la magnésie. On épuise ce résidu successivement par de l'éther, par du chloroforme et par de la benzine; on n'enlève ainsi que des corps étrangers (mais on peut pour plus de sûreté réunir ces liquides, et examiner si le produit de leur évaporation est vésicant). La partie insoluble est traitée par une solution bouillante d'acide sulfurique dilué au 10^{me} et l'on filtre après trois minutes d'ébullition. Le liquide est abandonné à lui-même jusqu'à ce que la graisse se soit figée; on la sépare et on agite longtemps avec le tiers ou le quart de son volume de chloroforme. Les diverses solutions chloroformiques sont réunies, lavées avec un peu d'eau distillée qui enlève l'acide sulfurique et abandonnées à l'évaporation spontanée. La partie insoluble dans l'acide sulfurique peut encore renfermer une certaine quantité de cantharidine; on la dessèche et on l'épuise par du chloroforme que l'ont réunit aux autres liquides chloroformiques.

Le résidu de leur évaporation examiné au microscope présente rarement des cristaux, puisqu'il renferme encore trop de corps gras; ce n'est que lorsqu'il y a beaucoup de cantharidine, qu'on aperçoit des parcelles cristallines. Ce résidu quoique un peu impur, produit encore un effet vésicant, car

il n'en faut que 0 gr. 0014 chez l'homme. L'auteur conseille, quand on veut faire l'essai avec de la cantharidine cristallisée, de la mettre en suspension dans quelques gouttes d'huile d'amandes douces.

On peut abréger beaucoup ce procédé, quand on ne veut pas recueillir la totalité du toxique. On se contente alors d'évaporer rapidement les matières quand elles sont trop fluides, et on épuise le résidu de cette évaporation par de l'alcool acidulé avec de l'acide sulfurique. L'opération se fait à la température de l'ébullition dans une fiole munie d'un tube assez long, et disposée d'une manière convenable pour que les vapeurs d'alcool puissent se condenser et refluer; après quelques heures, on filtre le liquide bouillant, et on le soumet à la distillation après lui avoir ajouté $^1/_5$ de son volume d'eau distillée. Lorsque l'alcool a distillé, on agite le liquide refroidi à diverses reprises dans le chloroforme, et on termine l'opération comme précédemment. Ce procédé d'extraction peut même être simplifié lorsqu'il s'agit de l'urine, le liquide est évaporé au quart ou à moitié, acidulé par de l'acide sulfurique et agité avec du chloroforme. Les résultats sont satisfaisants lorsque l'urine ne renferme ni trop d'albumine ni trop d'ammoniaque.

Le procédé précédent ne convient nullement, dit M. Dragendorff, à la recherche de la cantharidine dans le sang, le cerveau, le poumon, le foie, les muscles ou en général dans tous les tissus albuminoïdes. La cantharidine a, en effet, une telle affinité pour les matières albuminoïdes, qu'il faut les détruire avant de chercher à l'isoler. Il m'a fallu, dit M. Dragendorff, beaucoup de temps pour retirer ce toxique du sang, ce qui m'étonnait d'autant plus que quelques obsesvateurs comme Pettenkoffer et Bühl avaient réussi à isoler une substance vésicante en traitant directement le sang par de l'éther; ce résidu avait produit une vésicule sur la conjonctive d'un

lapin. On peut se demander si l'apparition de cette vésicule était bien due à la cantharidine.

2e procédé. - - Les matières à examiner, finement divisées au préalable, sont placées dans une capsule en porcelaine, avec une solution potassique au quinzième (au dix-septième quand il s'agit du sang) et portées à l'ébullition, jusqu'à ce qu'on obtienne une masse fluide et homogène. On laisse refroidir le liquide et on l'agite avec du chloroforme qui enlève des matières étrangères ; on lui ajoute 4 ou 5 fois son volume d'alcool et on sursature par de l'acide sulfurique.

Le liquide porté à l'ébullition est filtré d'abord à chaud, puis de nouveau après refroidissement, on sépare l'alcool par la distillation et l'on soumet à deux ou trois reprises l'extrait aqueux à l'action du chloroforme (on doit surtout ne pas négliger de mettre le chloroforme en contact avec les masses poisseuses qui adhèrent aux parois de la cornue).

Les extraits chloroformiques, lavés avec un peu d'eau distillée, sont évaporés et dissous dans un peu d'huile d'amandes douces, et examinés au point de vue de leur action physiologique.

M. Dragendorff a pu retirer de cette manière la cantharidine d'un mélange organique qui contenait un décigramme de poudre de cantharides.

On a donc également proposé de soumettre à la dialyse la masse obtenue après l'action de la potasse, et d'épurer par le chloroforme le liquide extérieur après l'avoir acidulé par de l'acide sulfurique. M. Dragendorff rejette ce procédé.

Il recommande comme précaution indispensable de purifier le chloroforme par des lavages à l'eau distillée, pour enlever tout l'acide sulfurique. Il est rare d'obtenir la cantharidine à l'état cristallisé, mais le produit isolé produira toujours la vésication. On procède pour l'obtenir de la

manière suivante: on imbibe un morceau de charpie anglaise avec la solution huileuse du résidu, et on l'applique sur la poitrine à l'aide d'une bande de diachylon.

Quand le produit isolé pèse de 1 à 3 décigr., on peut le purifier par 10 centim. cubes d'alcool marquant 90°, qui dissout beaucoup de matières étrangères et des traces de cantharidine (son résidu agit comme vésicant): la plus grande partie de la cantharidine reste et se reconnaît à son aspect cristallin et à son peu de solubilité dans l'eau, l'alcool et le sulfure de carbone, et à la grande solubilité dans le chloroforme et les solutions étendues et chaudes de potasse et de soude.

M. Dragendorff indique certains caractères à l'aide desquels on peut distinguer la cantharidine des autres substances vésicantes. Il se place pour examiner cette question à un point de vue pour ainsi dire personnel, et suppose que toutes ces substances ont été isolées par le procédé d'extraction basé sur l'emploi de la potasse bouillante.

L'essence de moutarde serait décomposée ou volatilisée dans ce cas.

Les principes vésicants de l'euphorbe et du garou ne résistent pas non plus à l'action de la potasse.

L'anémonol et l'anémonine sont dissous par la potasse ; le produit reprécipité par un acide a perdu ses propriétés vésicantes.

C'est à l'anémonol qu'il faut attribuer l'empoisonnement provoqué par le ranunculus acris.

Le cardol est le principe vésicant des noix d'acajou (anacardium orientale et occidentale, semecarpus anacardium) ; la potasse étendue, lorsque son action n'est pas trop prolongée, ne le décompose pas, car on peut toujours retirer à l'aide de l'alcool, de l'acide sulfurique et du chloroforme une substance qui détermine au moins une vive rou-

gcur. Le cardol, du reste, se différencie de la cantharidine par son aspect: c'est une huile jaune, incolore, insoluble dans l'eau et soluble dans l'alcool et l'éther. La potasse le transforme en une masse jaune visqueuse qui se colore en rouge au contact de l'air. La solution alcoolique de potasse est d'abord incolore; elle est précipitée en blanc par l'acétate de plomb, mais le précipité ne tarde pas à rougir au contact de l'air.

La cantharidine doit être caractérisée par ses propriétés et ses réactions physico-chimiques et ses propriétés vésicantes.

Parmi ses réactions, dont la plupart, du reste, ont été déjà signalées, nous ajouterons la suivante due à Eboli. Lorsqu'on traite cette substance par de l'acide sulfurique concentré, elle se dissout dans l'acide sans le colorer; mais si après avoir chauffé jusqu'au point d'ébullition, un peu de la dissolution acide dans un verre de montre sur une lampe à alcool, on éloigne la flamme, puis on ajoute un fragment de bichromate de potasse, on observe une vive effervescence et l'on obtient une masse verte magnifique.

Enfin, nous rappellerons que d'après les expériences de Robiquet, une quantité minime de cantharidine étant mise sur les lèvres, détermine en un quart d'heure la formation d'une vésicule au point où elle était appliquée. Cette dernière preuve est surtout caractéristique.

DOSAGE DE LA CANTHARIDINE.

D'après les nombreux procédés de préparation de la cantharidine que nous avons mentionnés, on pourrait croire qu'il est facile de doser exactement le principe actif des cantharides. Il n'en est rien

L'état dans lequel se trouve le principe vésicant n'est pas encore définitivement accepté par tous les savants. Est-ce à l'état de cantharidine libre, comme l'a prétendu Bluhm, ou à l'état de cantharidate selon l'opinion de Beguin, ou à l'état mixte, comme on pourrait l'admettre, nous n'osons nous prononcer sur un sujet si delicat; mais en nous aidant des expériences de Bluhm, nous croyons pouvoir dire que pour doser convenablement ce principe, il est préférable de traiter la poudre de cantharide par un véhicule capable de séparer à la fois la cantharidine à l'état de liberté et les cantharidates. Ces deux produits étant vésicants, il nous semble naturel que leurs effets doivent s'ajouter.

Or, le procédé de Montreux que nous avons déjà signalé, et qui consiste à traiter les cantharides pulvérisées par du chloroforme, nous paraît défectueux. Dans ce cas, le liquide chloroformique atteint bien la cantharidine, mais il est sans action sur les cantharidates. D'un autre côté, lorsque pour le débarrasser des matières grasses on traite par le sulfure de carbone, une partie minime, il est vrai, mais une partie de cantharidine dissoute est entraînée par les lavages et manque au dosage.

Dans le procédé plus récent de Gallipe (1876) également mentionné, le dosage ne peut se faire plus exactement; il existe encore là l'huile verte, vésicante après l'opération qui dissout ou qui emprisonne dans son élément des cristaux plus ou moins volumineux de cantharidine qui sont en moins à la pesée et qui rendent par suite l'opération défectueuse.

Le procédé qui a l'air de présenter à ce sujet le moins d'inconvénients est celui de Reunard (1871) qui n'est, du reste, qu'un perfectionnement de celui donné par Bluhm. Il est fondé sur la propriété que possède la cantharidine

libre de se transformer en présence de la magnésie et de l'eau en acide cantharidique susceptible de former avec les bases un sel *presque* complètement insoluble dans le chloroforme. Tout le principe vésicant des cantharides se trouve dès-lors à l'état de cantharidate et le chloroforme peut alors enlever la plus grande partie des substances grasses qui sont, dans les autres procédés, un des principaux obstacles au dosage du principe vésicant.

Voici quelle est sa manière de faire :

On mélange 30 gr. de poudre de cantharides avec 6 gr. de magnésie caustique et une quantité d'eau distillée suffisante pour donner à la masse la consistance d'une pâte très fluide. On évapore les matières au bain-marie en ayant soin de les agiter sans cesse jusqu'à dessiccation complète.

La cantharidine libre passe à l'état de cantharidate de magnésie.

La masse desséchée est broyée avec soin est épuisée par le chloroforme.

Les cantharidates qui se trouvent naturellement formés dans les tissus de l'insecte, ceux qui ont pu se former avec la magnésie ne subissent pas de transformation ; le chloroforme enlève seulement les matières grasses et laisse un résidu de cantharidates. On le traite par une quantité d'acide sulfurique au 1/10 suffisante pour que la substance présente une réaction franchement acide.

Dans cette combinaison chimique, il s'est formé des sulfates et l'anhydride cantharidique ou la cantharidine insoluble s'est précipité.

L'on épuise ce mélange par de l'éther sulfurique et l'on agite, la couche est isolée et renouvelée jusqu'à trois fois ; la dernière portion d'éther décantée ne doit laisser, par l'évaporation, qu'un résidu nul ou insignifiant : 100 à 120 gr.

d'éther ainsi employé suffisent pour l'épuisement complet de 30 gr. de poudre de cantharide.

La solution éthérée soumise à la distillation laisse un résidu consistant en cristaux de cantharidine encore unis à une faible proportion de matière grasse colorée en jaune-verdâtre.

Ce résidu recueilli sur un filtre taré est lavé avec un mélange formé de 10 c.c. de sulfure de carbone et de 10 c.c. d'alcool pur, qui laisse sur le filtre la cantharidine pure que l'on sèche à 100° et que l'on pèse.

Dans cette dernière opération, il y a une légère erreur que l'on peut corriger, d'après l'auteur même, le mélange de sulfure de carbone et d'alcool pur dissout et par suite entraîne hors du filtre un poids de cantharidine égal à 0 gr. 0085. La pesée faite, il est facile d'ajouter ce poids au poids de cantharidine trouvé.

TROISIÈME PARTIE.

PHARMACOLOGIE.

1° *Récolte, Altération, Conservation, Falsification.* — Les cantharides exhalent une odeur fétide et pénétrante qui lorsqu'elles sont réunies, annonce au loin leur présence Pour les récolter, on profite de l'engourdissement causé par la température de la nuit, et dès le lever du soleil, on étend des toiles sous les arbres, sur les branches desquels elles sont fixées, puis on amène leur chûte en secouant fortement le tronc.

Leurs altérations naturelles, promptes et rapides, rendent leur parfaite conservation difficile. L'humidité et surtout les acarus qui rongent leurs parties tendres, amènent bientôt leurs propriétés vésicantes presque inefficaces. C'est ainsi qu'on a vu des préparations faites avec des cantharides vieilles ne produire sur la peau aucune espèce d'irritation.

Pour remédier à ce grave inconvénient, de nombreux praticiens ont depuis longtemps cherché des procédés capables de les mettre à l'abri de ces éléments destructibles : je donne plus loin les principaux.

Après avoir rejeté les jeunes insectes qui ne possèdent pas encore des propriétés toxiques, on détermine la mort des cantharides en les soumettant aux vapeurs du vinaigre en ébullition, aux émanations du sulfure de carbone, ou on les plonge directement dans l'eau bouillante ; ce dernier procédé considéré comme défectueux produit, disent certains auteurs, une mauvaise qualité d'insectes vésicants.

Les cantharides ainsi choisies et tuées sont soumises à la dessiccation dans une étuve, ou comme on le fait plus ordinairement dans un four dont la température doit être très modérée pour éviter la volatilisation de la cantharidine, mais cependant suffisante, comme le dit Guibourt, pour détruire leurs insectes parasites, leurs œufs et leurs larves.

Ceci fait, on a encore proposé, en les mettant dans un récipient soigneusement fermé, de les arroser avec de l'alcool (Bianchetti), avec une essence quelconque de labiées (Piette), avec de l'éther sulfurique (Stanislas Martin), avec de l'éther chloroformé (Hollovay), ou de les soumettre à l'action de la fumée antiseptique d'un feu de cheminée, aux vapeurs du camphre, du mercure, du carbonate d'ammoniaque, d'acide phénique, de la benzine, etc. Tous ces divers moyens ne jouissent pas d'une efficacité complète, mais peuvent cependant quelquefois retarder le moment de l'altération des cantharides.

Le procédé qui semble à ce sujet présenter le plus d'intérêt est celui de Cruveiller (1878).

L'auteur se sert d'un appareil essentiellement formé d'un cylindre conique en fer blanc, muni de deux goulots, l'un supérieur, l'autre inférieur. L'intérieur du cylindre porte à sa partie inférieure un disque de fer blanc percé de petits trous et formant une grille capable de recevoir les cantharides desséchées à 40° ou 50°. Par le goulot inférieur de l'appareil chauffé à 50°, arrivent des vapeurs chloroformiques. Celles-ci, traversant lentement la couche de cantharides, chassent par le goulot supérieur l'humidité qui vient se condenser dans un autre récipient rempli de substances hygrométriques, de chlorure de calcium par exemple. L'opération terminée, on cachète à la cire les deux ouvertures et l'on a alors dans l'appareil même des cantharides capables de résister longtemps à l'altération.

Lorsque par une raison quelconque les cantharides deviennent la proie des insectes, elles constituent un état particulier auquel on a donné le nom de vermoulure.

Les principaux Acariens auteurs de cette particularité, appartiennent, d'après Fumouze, à cinq espèces qui sont: le *tyrogliphus longior*, le *tyrogliphus siculus*, le *glyciphagus cursor*, le *glyciphagus spinipes* de la famille des sarcoptides, le *cheyletus eruditus* de la famille des cheyletides.

Un grave débat s'est élevé sur la question de savoir si les cantharides conservaient, alors qu'elles étaient vermoulues, une propriété vésicante efficace.

Ferrer a essayé dans sa thèse de concilier toutes les opinions différentes et même contradictoires qui avaient été données avant lui. Cet auteur suppose que les insectes absorbent les cantharides et la cantharidine; et que ce dernier principe actif serait transformé dans l'organisme à la manière des autres substances. C'est ce qui expliquerait qu'un emplâtre exclusivement formé avec des larves destructives séparées avec soin des cantharides vermoulues, n'avait produit aucun effet vésicant au bout même de 28 heures.

Gobley dit que les insectes attaqués sont toujours anciens et qu'ils ont probablement déjà perdu par la vétusté ou d'autres causes, une partie ou la totalité de leur principe vésicant. Lissonde, après avoir fait des expériences probantes sur l'action de l'humidité sur les cantharides, au point de vue de la conservation du principe vésicant, conclut que les animaux destructeurs, tout en ne ravageant que les parties molles, ne mangent nullement la cantharidine, que l'humidité est la principale cause de la perte, et que sans cette humidité, les vermoulures obtenues posséderaient une énergie et un rendement en cantharidine aussi grand que celui de l'insecte à l'état sain et complet.

Voici, d'après Galippe, les principales falsifications contre

lesquelles le pharmacien doit se mettre en garde lorsqu'il achète des cantharides.

Pour leur donner un poids plus considérable, on peut les tremper dans l'huile froide et les faire égoutter ensuite.

On reconnaît cette fraude soit parce que les cantharides, ainsi adultérées tachent le papier qui les enveloppe, ou bien encore parce qu'un prompt lavage à l'éther peut en séparer une partie de l'huile.

On peut encore vendre des cantharides épuisées entièrement ou en parties par de l'alcool. Le résidu cantharidien obtenu par les procédés ordinaires décèle cette tromperie.

Plus simplement on les mouille. La dessiccation à l'étuve rend évidente la fraude

Pareira a fait connaître un nouveau mode de falsification qui consiste à mélanger la poudre de cantharide avec de la poudre d'euphorbe. M. Saint-Martin a indiqué un procédé pour découvrir cette supercherie Il consiste à faire bouillir au bain-marie avec une petite quantité d'alcool à 56° les cantharides suspectées, puis à filtrer la liqueur encore chaude ; par refroidissement, le décocté laisse déposer la gomme-résine susceptible d'être reconnue par les caractères qui lui sont propres. On fait ensuite évaporer à siccité la solution alcoolique et l'augmentation de poids de l'extrait fait reconnaître la proportion de matières étrangères introduites dans les cantharides.

On se base sur ce que 1,000 gr. de cantharides en poudre de bonne qualité fournissent 150 à 160 gr. d'extrait presque entièrement soluble.

D'après M. Guibourt, on a falsifié les cantharides avec des insectes de même couleur, de forme plus ou moins semblable, mais de propriétés vésicantes nulles. C'est ainsi qu'on y a trouvé: la cétoine dorée, coléoptère pentamère, à élytres transversalement et irrégulièrement rayés; le callichrôme

musqué coléoptère, tétramère, à élytres coniques ; le chrysomela fastuosa, coléoptère, tétramère, d'une longueur moitié moindre que celle des cantharides.

L'examen attentif du mélange décèle la falsification.

PRÉPARATIONS PHARMACEUTIQUES.

Les cantharides désormais à l'abri de toute altération, de toute falsification, présentant une belle coloration verte, une odeur pénétrante toute spéciale, mais non putride, peuvent alors et seulement être employées pour les usages pharmaceutiques.

Encore aujourd'hui elles sont la base d'un grand nombre de préparations, telles que: onguents, emplâtres, pommades, cérats, taffetas, huiles, liniments, extraits, alcoolés, vins, hydrolés, etc.

Toutes ces préparations, tout en étant souvent actives, présentent, à notre avis, de biens graves inconvénients ; et il est, croyons-nous, fort regrettable que le nouveau codex français n'ait pas à l'instar des autres nations accepté dans ses modifications nouvelles les justes innovations dont la première idée et la découverte sont essentiellement françaises.

Nous voulons parler de la substitution de la cantharidine aux cantharides.

Le seul principe vésicant chez elles est la cantharidine. Pourquoi dès lors conserver dans nos préparations leurs débris complètement inactifs, qui gênent et qui paralysent souvent leur effet ?

Il ne nous appartient pas de dire quelle importance peut avoir ou peut prendre dans l'avenir l'usage interne des cantharides; pour le moment, nous nous bornerons à constater que les préparations pharmaceutiques externes sont seules

employées et que surtout le vésicatoire cantharidien jouit, malgré son imperfection évidente, d'un très grand crédit près de tous les médecins.

Il est tout d'abord difficile pour ne pas dire impossible de connaître à un moment donné le pouvoir pharmaco-dynamique des cantharides; ce pouvoir étant subordonné à l'altération plus ou moïns rapide, plus on moins complète des insectes, altération du reste qui dépend elle-même de causes souvent multiples, souvent inconnues. Le dosage de ces préparations devient par suite tout à fait incertain.

Lorsqu'on incorpore des cantharides supposées très actives à une masse emplastique quelconque, on perd nécessairement beaucoup de principe actif; et cela, en les chauffant directement, ou en les laissant macérer un temps plus ou moins long dans les matières grasses et chaudes pour donner au dissolvant le temps d'agir; et celui-ci s'acquitte-t-il toujours identiquement de ses fonctions? évidemment non, son effet dépend d'une infinité de causes difficiles à réaliser qui cependant augmentent ou diminuent son pouvoir dissolvant.

En admettant même que la préparation et la manipulation pharmaceutique soient toujours irréprochables, toujours identiques, il y aura encore une très grande perte de principe actif lors de l'application du vésicatoire. Ce n'est en effet que la partie appliquée immédiatement sur la peau qui agit; l'autre partie amortie par l'espèce de vernis résineux qui l'entoure, ne produira qu'une action faible; peut-être même nulle si ce vernis vient à empêcher le contact intime avec la peau, alors le vésicatoire ne produisant aucun effet, sera rejeté comme n'ayant pas de valeur, et cependant cette préparation prétendue inefficace renferme des éléments puissants de vésication mis seulement mécaniquement dans l'impossibilité d'agir.

Si l'on traite en effet un pareil vésicatoire par des agents

chimiques appropriés, on obtiendra un volumineux précipité de cantharidine capable de produire plusieurs fois la vésication qu'on voulait tout d'abord obtenir.

Il est facile de prouver que le résidu de presque toutes les manipulations, provenant actuellement des préparations pharmaceutiques à base de cantharides, conservent encore dans leurs éléments beaucoup de cantharidine non dissoute et par suite qui n'a pu être utilisée. Si l'on traite en effet ces résidus, que l'on rejette habituellement comme étant complètement inactifs, par des solutions aqueuses de potasse ou de soude, il se forme des cantharidates alcalins parfaitement vésicants.

Les cantharides irritent les organes génitaux ; ce fait, qu'il ne nous appartient pas de discuter, est généralement admis. Depuis longtemps, les praticiens ont cherché à combattre ce pernicieux effet. Aujourd'hui l'interposition du camphre sur le vésicatoire est surtout préconisée ; ce moyen n'est pas toujours efficace. Un jeune pharmacien de Bordeaux, Guyot, a remplacé le camphre par le bi-carbonate de soude. Le vésicatoire à base de cantharides ainsi saupoudré n'est plus aussi douloureux, n'agit plus sur l'appareil génital. Pourquoi ne pas admettre qu'il s'est formé par simple combinaison chimique un cantharidate de soude qui localise seulement son effet sur le point en contact? La conclusion naturelle de ce fait mentionné du reste dans l'*Union pharmaceutique*, est que les cantharidates, ou tout au moins le cantharidate de soude n'ont pas, ou ont très peu d'action sur le système génito-urinaire. Alors pourquoi ne pas les employer directement.

Sans nous arrêter plus longtemps sur la difficulté, sur la longueur, sur le danger même de la manipulation, sur l'aspect désagréable des produits à base de cantharides, nous estimons que leur action vésicante tout-à-fait incertaine, qui compromet souvent l'état du malade, soit en ne

produisant pas l'effet qu'en attend le médecin, soit en dépassant cet effet et amenant par suite, dans les deux cas, des complications plus ou moins graves qui peuvent même occasionner directement ou indirectement la mort du sujet, sont des inconvénients suffisants pour laisser de côté un produit qu'on peut si facilement et si avantageusement remplacer.

En remplissant dans les divers hôpitaux de Montpellier les fonctions d'interne en pharmacie et de stagiaire en médecine, nous avons été très souvent appelé à préparer et à appliquer sur le malade même ces produits; et c'est en connaissance de cause, que nous parlons du désagrément de la manipulation, du temps qu'il faut consacrer au bandage, en un mot, des précautions nombreuses et minutieuses que demande par exemple, pour ne pas glisser, l'application d'un simple vésicatoire classique.

Ces considérations nous portent tout naturellement à passer sous silence la longue énumération des préparations pharmaceutiques à la base de cantharides.

Connues, du reste, depuis très longtemps, depuis 1600, dans les hôpitaux de Montpellier, maniées et remaniées tour à tour par de nombreux praticiens, ces formules et leur *modus operandi* encombrent encore aujourd'hui la plupart de nos pharmacopées. Nous croyons inutile d'y revenir, nous les jugeons défectueuses et comme telles, nous les laissons de côté pour ne parler ici que de celles qui sans être parfaites, nous paraissent plus à l'abri de toutes ces justes critiques de celles qui ont pour base la cantharidine.

Vésicatoires.

Delpech et Guichard firent d'abord paraître un travail dans lequel ils proposèrent la formule d'un collodion vésicant suivant :

Collodion élastique.....	20 grammes
Cantharidine...	0,05 centigr.

Cette solution très vésicante est étendue sur du sparadrap.

Plus récemment, le Dr Hirsch, proposa la suivante :

Dans 60 gr. d'un mélange d'éther et d'acide acétique saturé de cantharidine, on fait dissoudre 1 gr. 30 de coton poudre.

Ce collodion épispastique est directement étalé à l'aide d'un pinceau sur le point du corps où l'on veut produire la vésication, cette dernière est peu douloureuse et, de plus, d'une rapidité extrême, car il suffit de quelques heures pour la déterminer ; elle est, en outre, limitée à la surface enduite.

Voici une formule essayée avec beaucoup de succès par M. Lissonde :

Cire blanche.....	45
Huile d'olive.....	28
Térébenthine.....	24
Camphre.....	1
Cantharidine.....	2

Faites fondre la cire à une douce chaleur, ajoutez à la fin les trois dernières substances, agitez, laissez refroidir, coulez et étendez au pinceau sur des bandes de toile.

La volatilisation de la cantharidine pouvant quelquefois être sensible, on peut à ces formules substituer celle-ci :

Gélatine.....	2	grammes
Eau.....	10	—
Alcool.....	10	—
Cantharidate de potasse.....	0,20	centigr.
Glycérine.....	Q. S.	

On étend ce liquide d'une manière uniforme avec un pinceau sur de la gutta-percha en feuilles minces de façon que chaque décimètre carré contienne 1 centigr. de cantharidate de potasse. La gutta-percha a été adoptée d'abord à cause de sa souplesse et de son élasticité, ensuite à cause de son imperméabilité qui maintient à sa surface tout le principe actif, ce qui augmente encore la rapidité de l'action thérapeutique, enfin, à cause de la propreté et même de l'élégance qu'elle donne au médicament.

Pour employer ces vésicatoires on les trempe légèrement dans de l'eau pure ; la vésication exige seulement 6 heures.

Les cantharidates dont nous avons donné plus haut le mode de préparation, peuvent également et avec même de grands avantages, servir à la confection rapide des vésicatoires.

Dans ce but, on imbibe de la solution un morceau de papier à filtrer coupé suivant les dimensions voulues, on le recouvre d'une mousseline huilée et on l'applique à l'endroit voulu.

Le liquide vésicant peut être aisément additionné de substances quelconques, telles que extraits, chloral, etc. Grâce à la grande solubilité des cantharidates, de simples lavages à l'eau permettent d'arrêter à un moment déterminé l'action vésicante, et d'éviter ainsi l'absorption trop prolongée, si souvent nuisible.

L'action du vésicatoire produite, on obtient une ampoule

plus ou moins volumineuse, remplie d'une sérosité blanchâtre ou roussâtre, transparente, rarement exempte de fibrine, ordinairement albumino-fibreuse, donnant un caillot gélatineux, volumineux et consistant, lorsque après son issue au dehors elle a subi le contact de l'atmosphère; d'autres fois tellement plastique, qu'elle forme une couche pour ainsi dire solide, ne laissant suinter qu'avec lenteur et goutte à goutte la partie aqueuse.

Au commencement, cette sérosité que Galippe appelle «saignée lymphatique», ne contient aucun élément figuré, mais au bout de quelques heures on voit apparaître des globules pyoïdes ou néocytes dont le nombre s'accroît rapidement, en sorte que le liquide, limpide au premier jour, devient successivement louche et opalin, et plus tard opaque et puriforme.

Lissonde affirme que ce liquide contient de la cantharidine et possède par suite un effet vésicant: c'est en vain que Dragendorff a essayé d'en extraire ce principe.

Dans le cas où l'on ne veut obtenir qu'une vésication éphémère et non suivie de suppuration (vésicatoire volant), on perce l'ampoule vers sa partie la plus déclive, et l'on applique sur la plaie une compresse enduite de cérat de Galien, ou simplement d'une couche de coton cardé (ouate). Veut-on au contraire entretenir la plaie, on enlève l'épiderme soulevé et l'on exécute les pansements avec des épispastiques plus ou moins actifs, dont nous donnons ici même quelques formules; la plupart extraites des pharmacopées anglaises (*Pharm. Zeitschr. f. Russl.* 1883).

Pommades épispastiques.

1°	Cantharidine crist.	0.05
	Axonge	25
	Cire blanche	5.00

Dans cette formule, due à M. Soubeiran, on dissout la cantharidine dans l'alcool; on ajoute l'excipient gras et l'on triture longtemps de façon à obtenir un mélange exact et homogène.

2°	Cantharidine.....	0.10
	Cire jaune.....	45
	Huile d'olives.....	100

On fait dissoudre séparément et à chaud au bain-marie la cantharidine dans l'huile et on l'ajoute au mélange prêt à se refroidir.

Emplâtres épispastiques.

(Formule anglaise).

1°	Cantharidine crist.....	1/16 gr
	Suif.....	3 —
	Cire jaune.....	12 —
	Térébenthine.....	3 —

M. S. A.

(Formule anglaise).

2°	Cantharidine.....	1/64 gr.
	Résine.....	10 —
	Cire jaune.....	8 —
	Térébenthine.....	5 —
	Suif.....	5 —
	Euphorbe pulv.....	1 —

M. S. A.

(Formule anglaise).

3°	Cantharidine.....	1/32 gr.
	Cire jaune.....	2 —
	Résine.....	3 —
	Térébenthine.....	6 —
	Axonge.....	20 —
	Euphorbe pulv.....	1 —

M. S. A.

Dans ces diverses formules, quand l'excipient gras, fondu et passé est en grande partie refroidi, on ajoute la cantharidine dissoute dans quelques gouttes d'acide formique. On évite ainsi l'action de la chaleur qui pourrait en faire volatiliser une partie. L'acide formique entrant du reste dans la composition chimique de l'insecte ne peut, loin de nuire, que produire une action qui s'ajoute à l'effet de la préparation épispastique.

Huile épispastique.

(Formule anglaise).

Cantharidine crist.....	1/20 gr.
Huile de navette..... ..	15 gr.

F. S. A.

On dissout à chaud, dans l'huile ; ou si on préfère ne pas faire intervenir l'action toujours quelque peu nuisible de la chaleur, on pourrait, croyons-nous, sans inconvénient faire dissoudre à froid la cantharidine dans l'huile de ricin et substituer celle-ci aux précédentes.

S'il faut en croire certains auteurs, l'huile de foie de morue aiderait à l'action résolutive. Une forte solution de cantharidine dans cette huile est employée dans l'art vétérinaire et prend alors le nom de feu belge.

QUATRIÈME PARTIE.

ÉLÉMENTS SECONDAIRES DES INSECTES VÉSICANTS.

Outre la présence de la cantharidine, leur principal principe actif, les insectes vésicants possèdent encore plusieurs autres éléments ; aucun d'eux, nous nous hâtons de le dire, ne possède aucune action vésicante et la plupart font également partie de la composition chimique des divers tissus des autres coléoptères ; nous ne nous attarderons pas à leur étude, du reste, encore mal connue.

1° Matières extractives.

Chaque savant, après son procédé d'extraction de la cantharidine, a voulu trouver un résidu spécial formé de matières plus ou moins complexes à qui il a donné des propriétés physico-chimiques particulières.

Il est difficile de reproduire et d'isoler parfaitement ces diverses matières. Nous croyons simplifier en désignant, sous le nom général de matières extractives, l'ensemble de tous ces produits gras qui comprennent : 1° une matière verte ; 2° une matière jaune ; 3° une matière noire.

1° *Matière verte.* — Les cantharides traitées par le chloroforme, l'alcool ou l'éther donnent après filtration et évaporation des liqueurs une matière vert-rougeâtre à odeur forte fusible à 35° (Lissonde), se décomposant à 275° en

répandant d'épaisses fumées et brûlant enfin avec une flamme bleue.

Avec un lait de chaux, cette matière verte donne naissance à un savon dur, avec la soude et la potasse à un savon mou soluble dans l'eau.

Fumouze en la saponifiant a pu la diviser en deux parties.

La partie non saponifiable renferme d'après lui :

1° Une matière cireuse plus ou moins blanche se ramollisant sous le doigt, soluble dans le sulfure de carbone, moins soluble dans l'alcool froid, beaucoup plus soluble dans l'alcool bouillant.

2° Une matière jaune d'une consistance visqueuse, soluble dans le chloroforme, le sulfure de carbone et l'alcool, insoluble dans l'eau.

3° Une matière résineuse verte, friable, se ramollissant à une faible température, soluble dans le chloroforme, le sulfure de carbone, insoluble dans l'alcool même bouillant.

La partie saponifiable est formée par:

Une matière grasse d'un vert-sale soluble dans le chloroforme et le sulfure de carbone.

Cette matière verte possède un pouvoir colorant considérable que Lissonde, le premier, a comparé à la chlorophile des végétaux ; elle n'a, du reste, rien de commun avec la coloration brillante des cantharides, Les expériences spectroscopiques de M. H. Pocklington l'ont amené à reconnaître que cette matière colorante n'est pas toujours identique, mais qu'elle varie suivant les végétaux qui servent de nourriture aux insectes. C'est ainsi qu'il a reconnu dans quelques spécimens les raies que présente la chlorophylle de feuilles de l'orme, dans d'autres, celles de la chlorophylle du lilas, dans d'autres enfin, celle de la chlorophylle du sureau.

Les solutions soumises à l'examen microscopique s'obtiennent au moyen de l'éther et laissées quelque temps en contact avec du chlorate de potasse.

2° *Matière jaune.* — On l'obtient en traitant de la poudre de cantharides par l'huile de pétrole: on fait évaporer au bain-marie et on obtient un produit jaune très soluble dans l'éther, le chloroforme, le sulfure de carbone, la benzine, un peu moins dans l'alcool et insoluble dans l'eau.

Elle n'exerce aucune action irritante ou caustique; Beaupoil la considère comme essentiellement formée par les poussières des étamines non élaborées.

3° *Matières noires.*— Les cantharides sont tout d'abord traitées par le chloroforme ou l'éther, sont reprises par l'alcool, celui-ci évaporé donne un résidu jaune qui passe au rouge-brun et qui devient finalement noir. Insoluble dans les autres dissolvants, ce produit est soluble dans l'eau et l'alcool faible et répand en s'altérant une odeur ammoniacale, etc.

II° Matières albuminoïdes.

On laisse les cantharides en macération dans le chloroforme pendant 15 jours environ; ce macéré traité par l'eau contient l'albumine que les procédés ordinaires décèlent facilement, coagulation par la chaleur, précipitation par les acides, etc.

III° Chitine.

Cette substance qui forme environ le quart du poids de l'insecte, qui se trouve dans l'enveloppe de tous les articulés

et en particulier dans les élytres de la cantharide, se prépare en épuisant tout d'abord les vésicants par le chloroforme, l'alcool et l'eau, puis par l'acide chlorhydrique qui enlève les sels alcalins en formant des sels solubles. La potasse dissolvant les substances albuminoïdes, il reste définitivement un résidu de chitine. Cette substance non cristallisée, insoluble dans l'eau et les alcalis, soluble dans les acides sulfurique et azotique, qui à l'état de concentration suffisante la transforment en acide métapectique ou en acide oxalique (Frémy), se charbonne sans changer de forme.

Autrefois considérée comme azotée par Odier, elle est aujourd'hui regardée comme non azotée et voisine de la cellulose par sa composition chimique (Cauvet) ; constituant une substance organique des plus inaltérables, elle forme pour ainsi dire la charpente de l'insecte.

V. Sels

D'après Kubly, voici un tableau qui donne qualitativement et quantitativement les bases et les acides qui rentrent dans la composition chimique des cantharides.

BASES	Pour 100 parties de cendres	Pour 100 parties de cantharides	ACIDES	Pour 100 parties de cendres	Pour 100 parties de cantharides
Chaux.....	19.053	1.1031	Phosphorique ..	35.066	2.0303
Magnésie.....	9.667	0.5597	Sulfurique.... .	0.994	0.0575
Potasse.....	14 965	0 8664	Carbonique.....	0.259	0.0149
Soude.....	2.842	0.1644	Silicique.....	14.896	0.8623

Les acides acétique, formique, urique qui deviennent à peu près nuls lorsque les cantharides sont anciennes; l'acide chlorhydrique à l'état de chlorure d'ammoniun et le fer à l'état d'oxyde entrent encore dans leur composition mais n'ont pas été définitivement dosés.

FIN.

Vu et permis d'imprimer:
Le Recteur de l'Académie,
Correspondant de l'Institut,
CHANCEL.

Vu:
Le Directeur de l'École,
J.-E. DIACON.

LISTE DES PRÉPARATIONS

Cantharidine.

Cantharidate de potassium.

Pommade cantharidinée.

Huile cantharidinée.

Collodion cantharidiné.

Alcool pur.

Acide acétique pur.

Chloroforme pur.

Ether sulfurique pur.